

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2973031号

(45) 発行日 平成11年(1999)11月8日

(24) 登録日 平成11年(1999)9月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/565		A 6 1 K 31/565
31/00	6 0 1	31/00 6 0 1 J
C 0 7 J 1/00		C 0 7 J 1/00

HP 308F

請求項の数11(全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平3-515665

(86) (22) 出願日 平成3年(1991)8月28日

(65) 公表番号 特表平6-508345

(43) 公表日 平成6年(1994)9月22日

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 1 / 0 6 1 4 7

(87) 国際公開番号 W O 9 2 / 0 3 9 2 5

(87) 国際公開日 平成4年(1992)3月19日

審査請求日 平成8年(1996)11月8日

(31) 優先権主張番号 5 7 5, 1 5 6

(32) 優先日 1990年8月29日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(73) 特許権者 999999999

ヒューマネティックス コーポレーショ
ン

アメリカ合衆国, ミネソタ州 55317,
チャンハッセン, レイク ドライブ イ
ースト 18894

(72) 発明者 ラーディ, ヘンリー アーノルド

アメリカ合衆国, ウィスコンシン州
53705 マディソン, ソロストランド
ロード 1829

(72) 発明者 パートリッジ, ブルース イー

アメリカ合衆国, ネブラスカ州 68502
リンコルン, サウス 25ス ストリー
ト 1209

(74) 代理人 弁理士 専 経 夫 (外1名)

審査官 弘 貴 謙二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 減量を促進するための置換 $\Delta 5$ -アンドロステンを含む医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが (i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、 (i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、 (iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基 (類) に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、 (iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 1 α , 17 β -トリオールおよび $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、体重増加防止の処置を必要とする被検体を治療するための医薬。

【請求項2】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが (i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、 (i

2
i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、 (iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基 (類) に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、 (iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 1 α , 17 β -トリオールおよび $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、体重減少促進の処置を必要とする被検体を治療するための医薬。

10

【請求項3】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが (i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、 (i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、 (iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基 (類) に対してエステル化される炭素原子数3又はそれ

より多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 1\alpha, 17\beta$ -トリオールおよび $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\beta$ -ジオール-7-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、肥満の被検体を治療するための肥満症のための医薬。

【請求項4】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(i)

(i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 1\alpha, 17\beta$ -トリオールおよび $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\beta$ -ジオール-7-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、体重超過被検体を治療するための体重減量を促進するための医薬。

【請求項5】ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(ii) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 1\alpha, 17\beta$ -トリオールおよびその誘導体からなる、食欲の抑制を引き起こすことおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重増加を抑制するのに有効な生物学的活性のあるステロイド。

【請求項6】ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(ii) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\beta$ -ジオール-7-オンおよびその誘導体からなる、食欲の抑制を引き起こすことおよび性ホルモンの合成を促進することなく体重増加を抑制するのに有効な生物学的活性のあるステロイド。

【請求項7】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(i)

(i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール-7, 17-ジオンおよび $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17$ -ジオール-17-オンならび

にそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、体重増加防止の処置を必要とする被検体を治療するための医薬。

【請求項8】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(i)

(i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール-7, 17-ジオンおよび $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17$ -ジオール-17-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、体重減少促進の処置を必要とする被検体を治療するための医薬。

【請求項9】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(i)

(i) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール-7, 17-ジオンおよび $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17$ -ジオール-17-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、肥満の被検体を治療するための肥満症のための医薬。

【請求項10】有効成分として、ヒドロキシル基の少なくとも1つが(i) 炭素原子数2ないし22の脂肪酸、

(ii) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) カルボキシル基の1つのみがステロイド上のヒドロキシル基(類)に対してエステル化される炭素原子数3又はそれより多くのジカルボン酸および、(iv) 無機酸からなる群から選択された酸でエステル化されている、 $\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール-7, 17-ジオンおよび $\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17$ -ジオール-17-オンならびにそれらの誘導体からなる群から選択されたステロイドを含む、体重超過の被検体を治療するための体重減量を促進するための医薬。

【請求項11】被検体がヒトである請求項1、2、3、4、7、8、9または10のいずれか1項記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

広義には、本発明は所望の生物学的応答を行うためのステロイドの使用に関するものである。特に、本発明は、通常デヒドロエピアンドロステロン治療に伴うアンドロゲン及びエストロゲンホルモンの生成を誘起することなく、種々の有用な生物学的応答を行い得る置換デヒドロエピアンドロステロンを含む治療薬に関するものである。

背景

デヒドロエピアンドロステロン ($\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -ヒドロキシ- 17α -オン) (後記本文中ではDHEAと記載されている)は、副腎腺、精巣及び脳内で産生される天然ステロイドである。デヒドロエピアンドロステロンは、 17α -ヒドロキシプレグネノロンからのエストロゲン及びアンドロゲン (性ホルモン) の生合成的産生における中間体である。

DHEAを用いる治療は、減量を促進することを含み且つ性ホルモンアンドロゲン及びエストロゲンの産生における増加を含む種々の生物学的応答を刺激すると信じられている。

体重抑制を促進するDHEAの能力は、増強された熱発生 (化学エネルギー例えばATP及び/又はトリアシルグリセリドよりもむしろ熱エネルギーへの変換) を通して媒介されると信じられている。DHEAの熱発生効果は、エネルギー代謝の効率を減少させる傾向がある肝臓の熱発生酵素例えばミトコンドリアのグリセロール3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (G3P-DH) 及び細胞質ゾルのリンゴ酸酵素 (ME) の合成におけるシミュレーションの結果であると信じられている。

残念ながら、前記の所望の特徴を得るために必要なDHEAの投与量は、種々の望ましくない副次効果を伴う性ホルモンの産生も刺激し得るので、DHEAは増量を抑制するための/減量を促進するための治療薬として有用ではない。

したがって、性ホルモン刺激特性を伴うことなくDHEAの減量特性を有する治療薬は非常に有用であろう。

発明の要約

増量を抑制するため及び/又は減量を促進するため、所望の生物学的応答を刺激するために有効であり、他方、性ホルモンの合成を誘起するためには有効ではない置換 $\Delta 5$ -アンドロステンの増量を抑制するための及び/又は減量を促進するための有効量を用いる被検者を治療するための医薬を使用する。

所望の有用な生物学的な結果を生じさせると信じられているステロイドは下記のものを包含する：

$\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\beta$ -ジオール- 17α -オン、

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -オール- $7, 17$ -ジオン、

$\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta-7\alpha, 17$ -トリオール、

$\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta-17\beta$ -ジオール- 7α -オン、

及び、これらの誘導体 [ここで、少なくとも一つのヒドロキシル基が (i) 一つ又はそれより多くの二重結合を含んでもよく又は含まないでもよく且つ分岐炭素鎖を含んでもよく又は含まないでもよい炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(ii) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、

(iii) ステロイドに関してカルボキシル基一つのみがヒドロキシル基 (類) によってエステル化されており、第二のカルボキシル基は遊離であるか若しくは塩の形態で残存している炭素原子数3の又は更に炭素原子数の多いジカルボン酸、或いは (iv) 無機酸例えば硫酸又は磷酸、からなる群から選択された酸を用いてエステル化されている]。

前記ステロイドは、カルバメート、エナンタート及び腸管、血液中の又は組織中の遊離ステロイドを開放することができる他の誘導体として施薬されてもよい。所望の生物学的活性はステロイド部分の関数である。前記部分の誘導は、ステロイドの安定化、ステロイドの天然風味の風味付け若しくは覆い隠し、又はステロイドの吸収速度への作用を包含する種々の可能な機能を提供し得る。

最良の態様を含む発明の詳細な説明

ヒドロキシル基又はケト基を用いてC-3、C-7及び/又はC-17で置換された $\Delta 5$ -アンドロステンは、性ホルモンの産生に関して実質的な刺激なく増量を抑制するために及び減量を促進するために生物学的に有効である。前記の置換 $\Delta 5$ -アンドロステンの誘導体は、少なくとも一つのヒドロキシル基が (i) 一つ又はそれより多くの二重結合を含んでもよく又は含まないでもよく且つ分岐炭素鎖を含んでもよく又は含まないでもよい炭素原子数2ないし22の脂肪酸、(ii) 炭素原子数7ないし12の芳香族酸、(iii) ステロイドに関してカルボキシル基一つのみがそれらヒドロキシル基 (類) によってエステル化されており、第二のカルボキシル基は遊離であるか若しくは塩の形態で残存している炭素原子数3の又は更に炭素原子数の多いジカルボン酸、或いは (iv) 無機酸例えば硫酸又は磷酸、からなる群から選択された酸を用いてエステル化されており、且つ更に所望の特性を有すると信じられている。

前記ステロイドは、カルバメート、エナンタート及び腸管、血液中の又は組織中の遊離ステロイドを開放することができる他の誘導体として施薬されてもよい。所望の生物学的活性はステロイド部分の関数である；誘導された部分は、ステロイドの安定化、吸収の好適化若しくは減少又はステロイドの風味の覆い隠しを提供し得る。

合成

$\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\alpha$ -ジオール- 17α -オン (7-ヒドロキシDHEA)

$\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\alpha$ -ジオール- 17α -オン (7-ヒドロキシDHEA) は、下記の段階的合成によって市販のDHEAアセテートから合成することができる：

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -ヒドロキシ- 17α -オン

$\Delta 5$ -アンドロステン- 3β -ヒドロキシ- 7α -プロモ- 17α -オン

$\Delta 5$ -アンドロステン- $3\beta, 17\alpha$ -ヒドロキシ- 17α -オンジアセテート

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α -ヒドロキシ-17-オン

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-7-プロモ-17-オン (7-プロモDHEA) は、DHEAアセテートと臭素化剤例えばジブロマンチン (1, 3-ジプロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン) 又はN-ブロモスクシンイミドと反応させることにより $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -ヒドロキシ-17-オンアセテート (DHEAアセテート) から合成することができる。7-プロモDHEAは不安定であり、そして本方法の次工程で即座に使用しなければならない。

7 α -プロモDHEA及び7 β -プロモDHEAの異性体混合物を含む7-プロモDHEAは、ピー. エヌ., クレシャ, アイ. ディー. (P. N., Kulesha, I. D.) 及びウスココヴィック, エム. アール. (Uskokovic, M. R.) によるジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Jour. Org. Chem.), 第46巻, 第1030-1032頁 (1981年) のコンファロンにおけるコレステロール誘導体のために記載された方法に従って7 α -プロモDHEAと平衡化され得る。短時間、7-プロモDHEAのラセミ混合物を冷たい無水LiBrと接触させ、次いでそれらの立体特異的組成物が生成するまで光から遮蔽する。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α -ヒドロキシ-17-オンジアセテート (7-ヒドロキシDHEAジアセテート) は、7-プロモDHEAを氷酢酸及び粉末状酢酸銀の混合物と室温で適する溶媒例えばメチレンクロリド又はアセトン中で反応させることにより7-プロモDHEAから合成することができる。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α -ヒドロキシ-17-オン (7-ヒドロキシDHEA) は、メタノールに溶解した7-ヒドロキシDHEAジアセテートを適する塩基例えばNa₂CO₃を含む水溶液と反応させることにより7-ヒドロキシDHEAジアセテートから合成することができる。

合成された7-ヒドロキシDHEAは、次いで (i) 真空中でメタノールを蒸発させ、(ii) 適当な有機溶媒例えばジクロロメタン中に7-ヒドロキシDHEAを抽出し、

(iii) 真空中で前記有機溶媒を蒸発させ、(iv) 適する有機溶媒例えばエタノールを用いて7-ヒドロキシDHEAを含む抽出された固体を共沸的に乾燥し、(v) 抽出された固体をアセトン中に溶解し、そして次いで (iv) $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α -ジオール-17-オンの精製された結晶を調製するために、適する沈澱剤例えばヘキサンをアセトン溶液に添加することにより精製することができる。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α -ジオール-17-オン結晶の第二収集物は、得られた溶液を室温以下に冷却することにより得ることができる。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -オール-17, 17-ジオン (7-ケトDHEA)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -オール-17, 17-ジオン

は、下記の段階的合成によって市販のDHEAアセテートから合成することができる：

3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-17-オン
3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-7, 17-オン

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -オール-17, 17-ジオン
3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-17-オン (7-オンDHEAアセテート) は、フィーザー, エル. エフ. (Fieser) によりジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (Jour. Am. Chem. Soc.), 第75巻, 第4386-4394頁 (1953年) に記載された方法に従って、DHEAアセテートを酸化剤CrO₃と反応させることにより3 β -アセトキシ- $\Delta 5$ -アンドロステン-17-オン (DHEAアセテート) から合成することができる。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β -オール-17, 17-ジオン (7-オンDHEA) は、7-オンアセテートから合成することができ、そして7-ヒドロキシDHEAジアセテートからの7-ヒドロキシDHEAの合成及び精製に関する上記脱エステル化及び精製工程を用いることより精製することができる。

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール (7 α -ヒドロキシ-アンドロステンジオール)

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオールは、下記の段階的合成によって市販の $\Delta 5$ -アンドロステンジアセテートから合成することができる：

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 β -ジオールジアセテート

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-プロミドジアセテート

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール-3, 17-ジアセテート

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 α , 17 β -トリオール

$\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 β -ジオール-7-プロミド (7-プロモ $\Delta 5$ -アンドロステンジオール) は、 $\Delta 5$ -アンドロステンジオールジアセテートを臭素化剤例えばジブロマンチン (1, 3-ジプロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン) 又はN-ブロモスクシンイミドと反応させることにより、市販の $\Delta 5$ -アンドロステン-3 β , 17 β -ジオールジアセテート ($\Delta 5$ -アンドロステンジオールアセテート) から合成することができる。合成された7-プロモ $\Delta 5$ -アンドロステンジオールは不安定であり、そして即座に使用しなければならない。

7-プロモ $\Delta 5$ -アンドロステンジオールは、7 α -プロモ $\Delta 5$ -アンドロステンジオール及び7 β -プロモ $\Delta 5$ -アンドロステンジオールの混合物を含み、これは、ピー. エヌ., クレシャ, アイ. ディー. 及びウスココヴィック, エム. アール. によるジャーナル オブ オーガニック ケミストリー, 第46巻, 第1030-1032頁 (1981年) のコンファロンにおけるコレステロール誘導体のために記載された方法に従って7 α -プロモDHEAと平衡化され得る。短時

間、7-ブロモDHEAのラセミ混合物を無水LiBrと接触させ、次いで立体特異的組成物が生成するまで光から遮蔽する。

Δ5-アンドロステン-3β,17β-トリオール-3,17-ジアセテート(7-ヒドロキシアンドロステンジオールジアセテート)は、7-ブromoアンドロステンジオールを氷酢酸及び酢酸銀の混合物と適する溶媒例えばメチレンクロリド又はアセトン中で反応させることにより7-ブromoアンドロステンジオールから合成することができる。

Δ5-アンドロステン-3β,17β-トリオール(7-ヒドロキシアンドロステンジオール)は、メタノールに溶解した7-ヒドロキシアンドロステンジオールジアセテートを適する塩基例えばNa₂CO₃を含む水溶液と反応させることにより7-ヒドロキシアンドロステンジオールジアセテートから合成することができる。

合成された7-ヒドロキシアンドロステンジオールは、次いで(i)真空中でメタノールを蒸発させ、(ii)適当な有機溶媒例えばジクロロメタン中に7-ヒドロキシアンドロステンジオールを抽出し、(iii)真空中で前記有機溶媒を蒸発させ、(iv)適する有機溶媒例えばエタノールを用いて7-ヒドロキシアンドロステンジオールを含む抽出された固体を共沸的に乾燥し、

(v)抽出された固体をアセトン中に溶解し、そして次いで(vi)Δ5-アンドロステン-3β,17β-トリオールの精製された結晶を調製するために、適する沈澱剤例えばヘキサンをアセトン溶液に添加することにより精製することができる。

5-アンドロステン-3β,17β-トリオール結晶の第二収集物は、得られた溶液を室温以下に冷却することにより得ることができる。

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン(7-ケトアンドロステンジオール)

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オンは、下記の段階的合成によって市販のアンドロステンジオールジアセテートから合成することができる：

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-ジアセテート

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン-ジアセテート

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-ジアセテートは、フィーザー、エル、エフ、によりジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー、第75巻、第4386-4394頁(1953年)に記載された方法に従って、アンドロステンジオールジアセテートを酸化剤CrO₃と反応させることによりΔ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-ジアセテート(アンドロステンジオールジアセテート)から合成することができる。

Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン(7-オンアンドロステンジオール)は、Δ5-アンドロステン-3β,17β-ジオール-7-オン-ジアセテートから合成することができ、そして7-ヒドロキシDHEAジアセテートからの7-ヒドロキシDHEAの合成及び精製に関する上記脱エステル化及び精製工程を用いることにより精製することができる。

著しく制限される傾向もないので、一つ又はそれより多くのヒドロキシル基を何れかの種類の有機酸及び無機酸例えば硫酸又は磷酸を用いてエステル化することにより、置換Δ5-アンドロステンを更に変性し得ると信じられている。

治療

被検体は、経口又は注射によることを包含する何れかの通常許容される態様を用いて治療してよい。1日当たり体重100kg当たり約0.1ないし2g、好ましくは約0.5ないし2gの投与比率における治療は、減量を促進するために及び/又は増量を抑制するために一般的に有効であると信じられている。体重100kg当たり0.1gよりも少ない投与比率は増量を抑制するために一般的に有効ではないと信じられており、他方、体重100kg当たり約2gよりも多い投与比率は、実施上に相当する利点を与えることなく治療費を増加させる。被検体に施薬すべき最適投与比率は、最適投与比率が流体組成物(脂肪%)、所望の効果(増量抑制対減量)、個人の食性(毎日の摂取カロリー)、及び同種のものを包含する幾つかの因子に依存するので、場合毎に異なる。予想し得る如く、減量を促進する目的のために被検体に与えられた投与比率は、各プログラムの下で同一の摂取カロリーを想定している体重保持を促進するための必要量よりも大きいであろう。

制限される傾向もないので、置換Δ5-アンドロステンはDHEAの変換の間の物質代謝の中間体ないし、熱発生酵素例えばグリセロール3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ及びリノ酸酵素の産生を増強するために実際に応答し得る代謝産物(類)へのDHEAの変換の間の中間体であると我々は信じる。

被検体は、何れかの所望のスケジュールにより、ステロイドを用いて治療されてよい。一方では体内で活性を有して存在するのみならず、長期に渡って誘導された熱発生酵素(類)の濃度が高められて残存するので、増量を抑制するために及び/又は減量を促進するためにステロイドは有効であろうということが予想されている。現時点においては、ステロイドに関する有効性の持続は十分に認められていない。しかしながら、ステロイドは体内に蓄積されず且つ施薬後の日々の中で実質的に移動及び/又は不活性化されるであろうということが信じられている。したがって、最適な実施においては被検体を毎日治療すべきであろうが、しかし最大よりも小さい実施が許容される場合には、より少ない頻度例えば一日毎又は一週毎に治療してもよい。例えば、治療後の最初の2,3

日以内に起こる減量は、治療の間の残った日々の間に起こる如何なる増量も平衡させるので、体重保持プログラムに置かれた被検体は、全期間の間保持されないステロイド熱発生酵素（類）を用いた治療を要求してよい。

投与量及び投与比率に影響を及ぼす因子から明らかな如く、各々の特定の被検体は注意深く且つしばしば検査されるべきであり、そして投与量及び／又は投与比率は特定の状況に基づいて変更された。

実験

実施例 I

合成

Δ 5-アンドロステン 3β, 7α-ジオール-17-オン（段階 1）電磁攪拌機および還流冷却器を備えた 2 リットルの、三つ口の、丸底フラスコの中に、ヘキサン（沸点、69-71°C）1000ml、DHEA アセテート 10 グラム（0.03 モル）および NaHCO₃ 13.6 グラム（0.16 モル）を置いて、第一の溶液を作った。第一の溶液を N₂ 雰囲気下に置きそして一定の攪拌の下還流加熱した。還流する第一の溶液の中に、ジプロマンチン（1, 3 ジプロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン）6.11 グラム（0.021 モル）を臭素化剤として加えて第二の溶液を作った。第二の溶液は徐々に橙色に変わりその後急速に青白色／黄色に変わった。第二の溶液を 30 分間還流し、室温にまで冷却しそして焼結ガラス漏斗に通して濾過した。残渣をジクロロメタン 50ml で濯ぎそして集められた濾液を 35°C より低い温度にて回転蒸発させて乾固した。乾燥濾過物（Δ 5-アンドロステン 3β-オール-7-プロモ-17-オン）は貯蔵不安定なものであり、ただちに段階 2 に使用することとした。

（段階 2）乾燥濾過物を、電磁攪拌機を備えそして氷浴中に置かれた 1 リットルの密栓されたフラスコの中のジクロロメタン 80ml 中に再溶解した。再溶解された濾過物の中に、氷冷アセトン 320ml 中の無水 LiBr 8 グラムを加えて第三の溶液を作った。第三の溶液を光から遮蔽し、そして、これを 3 時間の間連続して攪拌した。生じた溶液は優勢には Δ 5-アンドロステン 3β-オール-7α-プロモ-17-オンでありそして簡単に温めることが可能であり、ただちに段階 3 に使用することとした。

（段階 3）電磁攪拌機を備えた 500ml フラスコの中に、ジクロロメタン 320ml、氷酢酸 80ml、および銀アセテート 26 グラムを置いて、第一の懸濁液を作った。第一の懸濁液を室温にて 20 分間の間連続して攪拌した。攪拌された第一の懸濁液を一定の攪拌の下、優勢には Δ 5-アンドロステン 3β-オール-7α-プロモ-17-オンからなる温められた溶液に加えて、第二の懸濁液を作った。第二の懸濁液を室温にて 30 分間一定に攪拌し、その間に、該懸濁液を焼結ガラス漏斗に通して濾過してソリッド画分を生成した。濾過されたソリッド画分をジクロロメタン 100ml により濯いだ。濾過物を水 1000ml で 3 回抽出し、5% NaHCO₃ 溶液 1000ml により中性にし、そして水により 2 回以上抽出した。その後 Δ 5-アンドロステン

3β-17α-ジオール-17-オンジアセテートを含む有機溶液を回転蒸発させて乾固した。

（段階 4）乾燥された抽出ソリッドを、電磁攪拌機および還流冷却器を備えた 1 リットルの、三つ口のフラスコ中のメタノール 500ml の中に再溶解して、第四の溶液を作った。第四の溶液を N₂ 雰囲気下に置きそして一定の攪拌の下還流加熱した。第四の溶液の中に、Na₂CO₃ の 5% 水溶液 250ml を加えて第五の溶液を作った。第五の溶液を一定の攪拌の下 45 分間還流した。メタノールを回転蒸発させて除去しそして第五の水溶液を、適当な量の氷酢酸を用いて、注意深く pH7 にまで持っていった。中性化された第五の溶液をジクロロメタン 100ml により 2 回抽出した。Δ 5-アンドロステン 3β, 7α-ジオール-17-オンのジクロロメタン溶液を回転蒸発させてほぼ乾固し、これを無水エタノールにより共沸的に乾燥し、そしてその後アセトンにより 2 回共沸的に乾燥した。温かいアセトンを乾燥した抽出ソリッドに、該ソリッドが完全に溶解して第六の溶液となるまで、加えた。ヘキサンを第六の溶液に、該溶液が曇り始めるまで加えた。その時点で、Δ 5-アンドロステン 3β-7α-ジオール-17-オンの結晶が室温にて生成し始める。

Δ 5-アンドロステン 3β-7α-ジオール-17-オン結晶の第二の収穫を、残りの第六の溶液を冷却することにより得た。

生成物は約 187-189°C にて熔融しそしてアセトン／ヘキサンより再結晶した場合、約 192-193°C にて熔融した。

実施例 II

合成

Δ 5-アンドロステン 3β-7 (αβ)-ジオール-17-オン

Δ 5-アンドロステン 3β-7α-ジオール-17-オンを、実施例 I に記載の手順に従って、但し段階 2 は段階 1 からの乾燥した濾過物を段階 3 のための製造において単にジクロロメタン 80ml 中に再溶解することが省かれていることを除いて、製造した。

実施例 III

合成

Δ 5-アンドロステン 3β-オール-7, 17-ジオン

（段階 1）電磁攪拌機および氷浴を備えた 500ml フラスコの中に、無水酢酸 6.5ml、酢酸 23ml、酢酸ナトリウム 1.7 グラム、および DHEA アセテート 2 グラムを置いて、第一の混合物を作った。第一の混合物の中に、三酸化クロム 2 グラムを 30 分の期間にわたって加えて第二の混合物を作った。第一の混合物を 56-58°C の一定温度に維持しそして三酸化クロムの添加の間連続して攪拌した。第二の混合物を 56-58°C の一定温度に維持しそしてさらに 1 時間の間連続して攪拌しその後第二の混合物を冷却しそして一定の攪拌の下氷水 600ml の中にゆっくりと注いで、沈殿物を作った。凝集された沈殿物を焼結ガラス漏斗の

上に集めそして水によりもはや緑でなくなるまで洗浄した。P₂O₅上で真空乾燥をした後、生成物をメタノール中に溶解しそして再結晶させて約191-192℃の融点を有する実質的に純粋なΔ5-アンドロステン 3β-アセトキシ-7,11-ジオンを得た。

(段階2) 沈殿物を、電磁攪拌機および還流冷却器を備えた1リットルの、三口の丸底フラスコの中のメタノール500ml中に再溶解して、第三の溶液を作った。第三の溶液をN₂雰囲気の下に置きそして一定の攪拌の下還流加熱した。この第三の溶液の中に、Na₂CO₃の5%溶液250mlを加えて、第四の溶液を作った。第四の溶液を一定の攪拌の下45分間還流した。この第三の溶液の中に、Na₂CO₃の5%溶液250mlを加えて、第四の溶液を作った。メタノールを回転蒸発させて除去しそして第四の水溶液を、適当な量の氷酢酸を用いて、注意深くpH7にまで持っていった。中性化された第四の溶液をジクロロメタン100mlずつの2つの分量により抽出し、そして2つの分量を合わせ、ジクロロメタンを真空蒸発させた。その後抽出されたソリッドをまず無水エタノールによりそして続いて二つの別個のアセトン分量により共沸的に乾燥させた。メタノールを乾燥した抽出ソリッドに、該ソリッドが完全に溶解して第五の溶液となるまで、加えた。ヘキサンを第五の溶液に、該溶液が曇り始めるまで加えた。その時点で、Δ5-アンドロステン 3β-オール-7,11-ジオンの結晶が室温にて生成し始める。

Δ5-アンドロステン 3β-オール-7,11-ジオン結晶の第二の収穫を、残りの第六の溶液を冷却することにより得た。

生じた生成物は、約235-238℃の融点を有していた。

実施例IV

合成

Δ5-アンドロステン 3β,7,11-トリオール

(段階1) 電磁攪拌機および還流冷却器を備えた2リットルの丸底フラスコの中に、ヘキサン(沸点69-71℃)1000ml、Δ5-アンドロステン 3β-17β-ジオールアセテート10グラム(0.03モル)およびNaHCO₃13.6グラム(0.16モル)を置いて、第一の溶液を作った。第一の溶液をN₂雰囲気下に置きそして一定の攪拌の下還流加熱した。還流する第一の溶液の中に、ジプロマンチン(1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン)6.11グラム(0.021モル)を臭素化剤として加えて、第二の溶液を作った。第二の溶液は徐々に橙色に変わりその後急速に青白色/淡黄色に変わった。第二の溶液を30分間還流し、室温にまで冷却し、そして焼結ガラス漏斗に通して濾過した。残渣をジクロロメタン50mlにより濯ぎそして35℃より低い温度にて回転蒸発させて乾固した。乾燥濾過物(Δ5-アンドロステン3β-17β-ジオール-7-プロミド)は、貯蔵不安定なものであり、ただちに段階2に使用することとした。

(段階2) 乾燥濾過物を、電磁攪拌機を備えそして氷浴

中に置かれたフラスコの中のジクロロメタン80ml中に再溶解した。再溶解された濾過物の中に、氷冷アセトン320ml中の無水LiBr8グラムを加えて、第三の溶液を作った。第三の溶液を光から遮蔽し、そして、これを3時間の間連続して攪拌した。優勢にはΔ5-アンドロステン 3β-17β-ジオール-7α-プロミドからなる生じた溶液は、簡単に温めそしてただちに段階3に使用することが可能であった。

(段階3) 電磁攪拌機を備えた500mlフラスコの中に、塩化メチレン320ml、氷酢酸80ml、および銀アセテート26グラムを置いて、第一の懸濁液を作った。第一の懸濁液を室温にて20分の間連続して攪拌した。攪拌された第一の懸濁液を一定の攪拌の下、優勢にはΔ5-アンドロステン 3β-17β-ジオール-7α-プロミドからなる温められた溶液に加えて、第二の懸濁液を作った。第二の懸濁液を室温にて30分間一定に攪拌し、その間に、該懸濁液は徐々に暗色になり、そしてその後これを焼結ガラス漏斗に通して濾過した。ガラス濾過材上に残留する生じたソリッドを、ジクロロメタン10mlにより濯いだ。濾過物を水1000mlにより3回抽出し、5%NaHCO₃溶液1000mlにより中性にし、そしてその後濾過物(Δ5-アンドロステン 3β,7α,17β-トリオール-3,17-ジアセテート)から抽出し、回転蒸発させて乾固した。

(段階4) 乾燥された抽出ソリッドを、電磁攪拌機および還流冷却器を備えた1リットルの、三口の、丸底フラスコの中に含まれたメタノール500ml中に再溶解して、第四の溶液を作った。第四の溶液をN₂雰囲気下に置きそして一定の攪拌の下還流加熱した。第四の溶液の中に、Na₂CO₃の5%水溶液250mlを加えて、第五の溶液を作った。第五の溶液を一定の攪拌の下45分間還流した。メタノールを回転蒸発させて除去しそして第五の水溶液を、適当な量の氷酢酸を用いて、注意深くpH7にまで持っていった。中性化された第五の溶液をジクロロメタン100mlにより2回抽出しそして合わせた抽出物を真空蒸発させた。抽出されたソリッド(Δ5-アンドロステン 3β,7α,17β-トリオール)を無水エタノールによりそしてその後アセトンにより2回共沸的に乾燥した。温かいアセトンを乾燥した抽出ソリッドに、該ソリッドが完全に溶解して第六の溶液となるまで、加えた。ヘキサンを第六の溶液に、該溶液が曇り始めるまで加えた。その時点で、Δ5-アンドロステン 3β,7α,17β-トリオールの結晶が室温にて生成し始める。

Δ5-アンドロステン 3β,7α,17β-トリオール結晶の第二の収穫を、残りの第六の溶液を冷却することにより得た。

実施例V

合成

Δ5-アンドロステン 3β,7(αβ),17β-トリオール

Δ5-アンドロステン 3β,7(αβ),17β-トリ

オールを、実施例IIIに記載の手順に従って、但し段階2は段階1からの乾燥した濾過物を段階3のための製造において単に塩化メチレン80ml中に再溶解することが省かれていることを除いて、製造した。

実施例VI

合成

Δ^5 -アンドロステン $3\beta, 17(\beta)$ -ジオール-7-オン

(段階1) 電磁攪拌機および水浴を備えた50mlフラスコの中に、無水酢酸6.5ml、酢酸23ml、酢酸ナトリウム1.7グラム、およびエンドロステンジオールジアセテート2グラムを置いて、第一の混合物を作った。第一の混合物の中に、三酸化クロム2グラムを30分の期間にわたって加えて、第二の混合物を作った。第一の混合物を56-58℃の一定温度に維持しそして三酸化クロムの添加の間連続して攪拌した。第二の混合物を56-58℃の一定温度に維持しそしてさらに1時間の間連続して攪拌し、その後第二の混合物を冷却しそして一定の攪拌の下氷水600mlの中にゆっくりと注いで、沈殿物を作った。凝集された沈殿物を焼結ガラス漏斗に通して濾過し、水によりもはや緑でなくなるまで洗浄しそして真空乾燥した。

(段階2) 乾燥した沈殿物を、電磁攪拌機および還流冷却器を備えた1リットルの丸底フラスコの中のメタノール500ml中に再溶解して、第三の溶液を作った。第三の溶液を N_2 雰囲気の下に置きそして一定の攪拌の下還流加熱した。この第三の溶液の中に、 Na_2CO_3 の5%溶液250mlを加えて、第四の溶液を作った。第四の溶液を一定の攪拌の下45分間還流した。メタノールを回転蒸発させて除去しそして第四の水溶液を、適当な量の氷酢酸を用いて、注意深くpH7にまで持っていった。中性化された第四の溶液をジクロロメタン100mlの分量により2回抽出し、そして合わせた抽出物を真空蒸発させた。その後抽出されたソリッドを、まず無水エタノールによりそして続いてアセトンにより2回共沸的に乾燥させた。メタノールを、乾燥した抽出ソリッドに、該ソリッドが完全に溶解して第五の溶液となるまで、加えた。ヘキサンを第五の溶液に、該溶液が曇り始めるまで加えた。その時点で、 Δ^5 -アンドロステン $3\beta, 17\beta$ -ジオール-7-オンの結晶が室温にて生成し始める。

生じた生成物は、約200-202℃の融点を有していた。

実施例 VII

酵素の活性

ホルモンの投与: 125-150gの体重のメイルスプラーグ

ドーリイ (Male Sprague Dawley) ラットはウィスコンシン州、オレゴンのサスコ インコーポレーテッド (Sasco Inc. of Oregon, WI.) から入手した。ラットは到着後第一日目は水およびピューリナ ラット チャウペレット (Purina Rat Chow pellets) を自由に摂取できるようにさせておく。ステロイドの投与は2日目から開始する。ステロイドは、後の表1に示すように、6日間、

経口的に (ピューリナ ラット チャウと混合して) 投与されまたは腹腔内に注射される。

肝臓のミトコンドリアおよびサイトゾルの調整: 処置するラットは処置6日後、断頭により殺す。肝臓を切除し、pH7.4、250mMマンニトール、70mMスクロースおよび3mMヘペス (Hepes) [以降MSH緩衝液と称する] よりなる緩衝液10ml中に置き、重量をはかり、緩衝液から取り出し、ハサミで細かく刻み、MSH緩衝液で洗浄し、MSH緩衝液5mlに対して刻んだ肝臓1gの割合でMSH中に懸濁しポッター-エルベージェンロータリーホモジナイザー (Potter-Elvehjem rotary homogenizer) で均質化する。

ミトコンドリア分画分を、参照により本明細書に編入されるジョンソン (Johnson, J. D. およびラーディ (Lardy, H. A., *Methods Enzymology*, 第10巻, 94-96ページ (1967)) に記述されている方法により製造する。簡単に説明すると、肝臓均質物をベックマン モデル (Beckman Model) J2-21遠心分離器、JA-20ロータを使用して750gで1分間遠心分離しさらに得られた上澄み溶液を15.000gでさらに10分間遠心分離する。得られたミトコンドリアのペレットをMSH緩衝液で2回洗浄し、35重量%グリセロール水溶液0.8ないし1ml中に再度懸濁し、そして-70℃で貯蔵する。

サイトゾルの分画分を予め、100,000gで30分間、ベックマン モデル L2 超遠心分離器、タイプ40のローターを使用して遠心分離した上澄み液を再度遠心分離することにより得る。得られた上澄み溶液を-70℃で貯蔵する。

得られた調整物中のタンパク質濃度を、参照により本明細書に編入される、レイン (Layne, E., *Methods Enzymology*, 第3巻, ページ 450-451 (1957)) に記載されているビウレット法により測定する。簡単に説明すると、タンパク質濃度は酒石酸銅溶液で希釈タンパク質溶液を処理しそして540nmにおける光学密度を測定することにより決定する。

酵素検定: ミトコンドリアのG3P-DH活性は、ガードナー (Gardner, R. S., *Anal. Biochem.*, 第59巻, 272-276 (1974)) に記述されている方法の改良法であるワーネット (Wernette, M. E., オーチス (Ochs), R. S., およびラーディ (Lardy, H. A., *J. Biol. Chem.*, vol. 256, 12767-12771 (1981)) に記載された方法により測定する。従って両方の文献は参照により本明細書に編入される。簡単に説明すると、蛋白質0.1ないし0.2mgを含む予め調整したミトコンドリアの一部を、全容量0.4mlの50mM sn-グリセロール-3-P, 50mMリン酸カリウム緩衝液 (pH7.0)、1mMKCNおよび0.2% p-インドニトロテトラゾリウム

バイオレットを含む試験管中で、30分間、37℃でインキュベーションを行う。インキュベーションを行うミトコンドリアは、インキュベーション中、100回転/分でデュブノフ シェーカー (Dubnoff shaker) により継続

的に激しく攪拌する。インキュベーションは試験管に1M

酢酸0.6mlを添加することにより終了される。インキュベーションの間に形成されたヨードホルマザンを酢酸エチルを試験管に添加し、完全に混合することにより、酢酸エチル2ml中で抽出する。次にヨードホルマザンを含んだ酢酸エチルを試験管からデカンテーションする。酢酸エチル層に含んでいるヨードホルマザンの光学密度を、オンライン インストルメントシステム、モデル 3820 データ システム、スペクトロフォトメトリー、カーリー-15、ヴァージョン4.08 (On Line Instrument Systems, Model 2380 Data System, Spectrophotometry, Cary-15, Version 4.8) によって読み取る。酢酸エチル中のヨードホルマザン生成物に対する $2.01 \times 10^4 / (\text{M cm})$ の吸光係数を酵素活性を計算するのに使用した。

サイトゾルのリンゴ酸酵素はヒシュ (Hsu), R. Y. およびラディ (Lardy), H. A., Methods Enzymol., 第8巻, 2

30-235ページ (1967) に記載された方法により測定する。簡単に説明すれば、0.1ないし0.5mgのタンパク質を含む予め調整したサイトゾル一部を、全容量1mlの0.8mM リンゴ酸、67mM トリエタノールアミン緩衝液 (pH7.4), 4mM MnCl_2 および0.2mM NADPの入った試験管で、3分間、26°Cでインキュベーションを行い、インキュベーションを行うシトソールはインキュベーションの間、デュブノフ シェーカーにより100回転/分で激しく攪拌する。リンゴ酸酵素の活性を0.5ないし2分間、340nmにおいてオンライン インストルメントシステム、モデル 2380 データ システム、スペクトロフォトメトリー、カーリー-15、ヴァージョン4.08により測定された光学密度の変化の割合から計算する。

上記で確立された手順によって行われた幾つかの試験の結果を後の表1に示す。

表

1

(炭素原子数19のステロイドによるラット肝臓中における酵素誘導)

ステロイド	ラット	規定食中のステロイド重量%	C3P-DH (対照% ¹)	リンゴ酸酵素 (対照% ¹)
Δ^5 -アンドロステン 3β -オール-17-オン(DHEA)	1	0.2	380	512
	29	0.1	265	—
	27	0.1	—	394
	12	0.05	251	337
	3	0.01	139	64
Δ^5 -アンドロステン 3β , 7α -オール-17-オン(7α -ジヒドロキシDHEA)	2	0.05	292	423
	2	0.033	308	374
Δ^5 -アンドロステン 3β , 7α -19-オール-17-オン(7α , 19-ジヒドロキシDHEA)	3	0.1	117	118
Δ^5 -アンドロステン 3β -オール-7, 17-オン(7-ケトDHEA)	3	0.1	220	350
	5	0.05	439	449
	2	0.0575	224	341
	3	0.01	183	229
Δ^5 -アンドロステン 3β -オール-7, 17-オンアセテート(7-ケトDHEAアセテート)	3	0.115	261	447
Δ^5 -アンドロステン 3β -オール-7-メチル-17-オン(7-メチルDHEA)	3	0.1	91	121
Δ^5 -アンドロステン 3β , 7α , 17β -トリオール	2	0.1	227	611
	2	0.01	99	108
Δ^5 -アンドロステン 3β - 17β -ジオール-7-オン	2	0.1	286	1030
	3	0.05	360	305
	4	0.01	180	175
Δ^5 -アンドロステン 3β - 17β -ジオール-7-オンジアセテート	3	0.13	232	452
	2	0.01	173	119

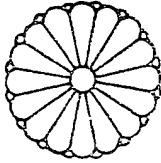
1 対照の活性は、ホルモンの補給なしの飼育規定食で給餌されたラットの肝臓の酵素活性に基づく。おのおのの分析において、ホルモンの補給なしの飼育規定食で給餌された対照ラットは重量%で示したホルモン補給の飼育規定食で給餌された試験ラットと比較される。

フロントページの続き

(58) 調査した分野 (Int. Cl.⁶, DB名)

A61K 31/565

C07J 1/00



特 許 証

平成 0 3 年 特 許 願 第 5 1 5 6 6 5 号

特許第 2 9 7 3 0 3 1 号

発明の名称

減量を促進するための置換Δ5-アアントロステンを含む医薬

特許権者

アメリカ合衆国、ミネソタ州 5 5 3 1 7, チャンハッセン, レイク ドライブ イース

ト 1 8 8 9 4

国籍 アメリカ合衆国

ヒューマネティックス コーポレーション

発 明 者

ラーディ, ヘンリー アーノルド

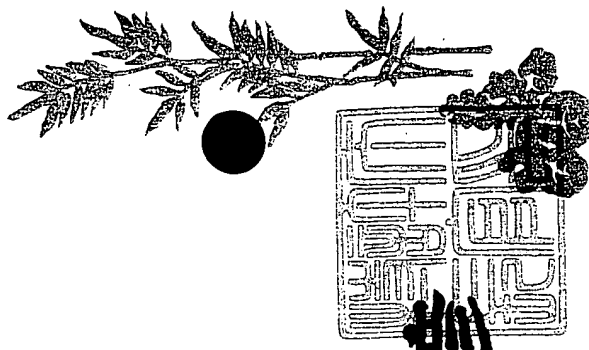
パートリッジ, ブルース イー

この発明は、特許するものと確定し、特許原簿に登録されたことを証する。

平成 1 1 年 9 月 3 日

特 許 庁 長 官

近 藤 隆 彦



メモ

領 収 証

特許第2973031号
平成11年 9月 3日登録
平成 3年 8月28日特願平 03-515665号

平成11年 8月 5日領収
納付年分 第 3年分まで
領収金額 金 75,300 円也 請求項の数011

受 取 人	
住 所	
〒101-0062	
東京都千代田区神田駿河台1の6	お茶の
水スクエアB館	
氏 名	
菅 経 夫	様

4 年 分 以 降 特 許 料 納 付 (控 え)							
04年分	05年分	06年分	07年分	08年分	09年分		
10年分	11年分	12年分	13年分	14年分	15年分		
16年分	17年分	18年分	19年分	20年分	21年分		
22年分	23年分	24年分	25年分				

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.